

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

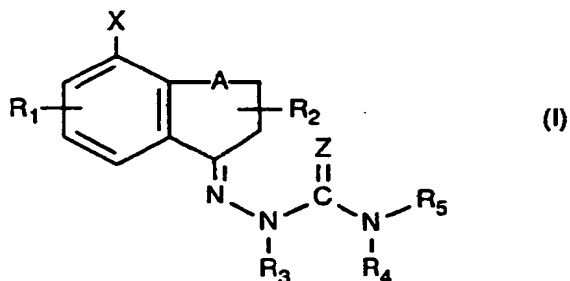
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer: **0 456 133 A1**

(12)

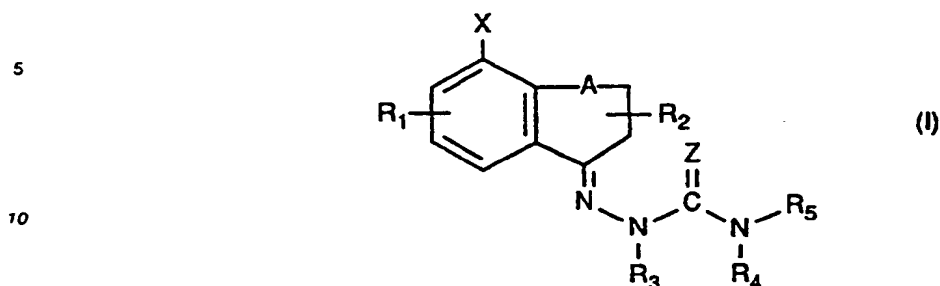
EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG(21) Anmeldenummer: **91107225.4**(51) Int. Cl.⁵: **C07C 281/12, C07C 281/18, C07C 337/08, A61K 31/175**(22) Anmeldetag: **03.05.91**(30) Priorität: **07.05.90 CH 1538/90**(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
13.11.91 Patentblatt 91/46(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE(71) Anmelder: **CIBA-GEIGY AG**
Klybeckstrasse 141
CH-4002 Basel(CH)(72) Erfinder: **Stanek, Jaroslav, Dr.****Hangstrasse 9****CH-4144 Arlesheim(CH)****Erfinder: Frei, Jörg, Dr.****Buechring 36****CH-4434 Hölstein(CH)****Erfinder: Caravatti, Giorgio, Dr.****Birnbaumweg 13****CH-4103 Bottmingen(CH)**(74) Vertreter: **Zumstein, Fritz, Dr. et al**
Bräuhausstrasse 4
W-8000 München 2(DE)(54) **Hydrazone.**

(57) Verbindungen der Formel I

**EP 0 456 133 A1**

worin A eine direkte Bindung oder $-(CH_2)_n-$, worin n für 1, 2 oder 3 steht, bedeutet; X für einen Rest $-C(=Y)-NR_6R_7$ steht; Y für NR_8 , O oder S steht; Z für NR_9 , O oder S steht; R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen oder mehrere von Wasserstoff verschiedene Substituenten bedeuten; die Rest R_3 , R_4 , R_5 , R_6 und R_9 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Niederalkyl bedeuten; und R_5 und R_7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Niederalkyl, Hydroxy, verethertes oder verestertes Hydroxy oder unsubstituiertes oder mono- oder disubstituiertes Amino stehen; Tautomere davon, und Salze davon. Sie weisen wertvoll pharmazeutische Eigenschaften auf und sind insbesondere gegen Tumoren wirksam. Sie werden in an sich bekannter Weise hergestellt.

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



15 worin A eine direkte Bindung oder $-(CH_2)_n-$, worin n für 1, 2 oder 3 steht, bedeutet; X für einen Rest $-C(=Y)-NR_6R_7$ steht; Y für NR_8 , O oder S steht; Z für NR_9 , O oder S steht; R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen oder mehrere von Wasserstoff verschiedene Substituenten bedeuten; die Reste R_3 , R_4 , R_6 , R_8 und R_9 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Niederalkyl bedeuten; und R_5 und R_7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Niederalkyl, Hydroxy, verethertes oder verestertes Hydroxy oder unsubstituiertes oder mono- oder disubstituiertes Amino stehen; Tautomere davon, und Salze davon, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen, pharmazeutische Präparate, die diese Verbindungen enthalten, die Verwendung dieser Verbindungen zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers oder zur Herstellung pharmazeutischer Präparate.

20 Tautomere können z.B. dann auftreten, wenn Z für NR_9 steht und R_3 und/oder R_4 und/oder R_5 Wasserstoff bedeuten:

25 Der entsprechende Guanylrest, in Formel I als $-N(R_3)-C(=Z)-NR_4R_5$ dargestellt, kann dann z.B. auch in den tautomeren Formen $-N=C(-ZH)-NR_4R_5$, $-N(R_3)-C(-ZH)=NR_5$ oder $-N(R_3)-C(-ZH)=NR_4$ vorliegen.

Ein weiteres Beispiel: Steht Y für NR_8 und ist R_6 und/oder R_7 Wasserstoff, so kann die entsprechende Amidstruktur, in Formel I als $X = -C(=Y)-NR_6R_7$ definiert, ebenso in den tautomeren Formen $-C(-YH)=NR_7$ oder $-C(-YH)=NR_6$ auftreten. Dem Fachmann ist das Vorliegen solcher und ähnlicher Tautomere geläufig. Alle diese Tautomere werden von der allgemeinen Formel I mit umfasst.

Im Falle, dass A eine Gruppe $-(CH_2)_n-$ bedeutet und R_2 von Wasserstoff verschieden ist, können der oder die dem Rest R_2 entsprechenden Substituenten auch an den Kohlenstoffatomen der Gruppe $-(CH_2)_n-$ angeknüpft sein.

35 R_2 steht z.B. für Wasserstoff oder 1-4 von Wasserstoff verschiedene Substituenten, insbesondere für Wasserstoff oder 1-2 von Wasserstoff verschiedene Substituenten und vor allen Dingen für Wasserstoff oder einen von Wasserstoff verschiedenen Substituenten.

R_1 steht z.B. für Wasserstoff oder 1-3 von Wasserstoff verschiedene Substituenten und insbesondere für Wasserstoff oder 1-2 von Wasserstoff verschiedene Substituenten.

40 Die vor- und nachstehend verwendeten Allgemeinbegriffe haben im Rahmen der vorliegenden Anmeldung vorzugsweise die folgenden Bedeutungen:

Das Präfix "Nieder" bezeichnet einen Rest bis und mit 7 und insbesondere bis und mit 4 Kohlenstoffatomen.

Niederalkyl ist z.B. n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, Neopentyl, n-Hexyl oder n-Heptyl, vorzugsweise Ethyl und vor allem Methyl.

Ein von Wasserstoff verschiedener Substituent ist z.B. Niederalkyl, Trifluormethyl, Cycloalkyl, Arylniederalkyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Arylniederalkoxy, Aryloxy, Acyloxy, z.B. Niederalkanoyloxy; Halogen, Amino, N-Niederalkylamino, N,N-Diniederalkylamino; Acylamino, z.B. Niederalkanoylamino; Nitro, Niederalkanoyl, Arylcarbonyl, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl ($-CONH_2$), N-Niederalkylcarbamoyl, N,N-Diniederalkylcarbamoyl, N-Arylcarbamoyl, Cyano, Mercapto, Niederalkylthio, Niederalkylsulfonyl, Sulfamoyl ($-SO_2NH_2$), N-Niederalkylsulfamoyl oder N,N-Diniederalkylsulfamoyl.

55 Aryl ist z.B. Phenyl oder 1-Naphthyl, wie 1- oder 2-Naphthyl. Die Phenyl- und Naphthylreste können unsubstituiert oder substituiert sein, insbesondere wie nachfolgend für Phenyl angegeben. Aryl ist bevorzugt Phenyl, das unsubstituiert oder durch einen oder mehrere, insbesondere einen oder zwei, Substituenten aus der Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Niederalkoxy, Hydroxy, Niederalkanoyloxy, Nitro, Amino, Halogen, Trifluormethyl, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-Niederalkylcarbamoyl, N,N-Diniederalkylcarbamoyl, Cyano, Niederalkanoyl, Arylcarbonyl, Niederalkylsulfonyl, Sulfamoyl, N-Niederalkylsulfamoyl und N,N-Diniederalkylsulfamoyl substituiert ist. In erster Linie bedeutet Aryl Phenyl, das unsubstituiert oder

durch Niederkalkyl, Niederkalkoxy, Hydroxy, Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist, und vor allen Dingen Phenyl.

Arylkarbonyl ist z.B. Benzoyl, welches unsubstituiert oder durch Niederkalkyl, Niederkalkoxy, Hydroxy, Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist, und insbesondere Benzoyl.

5 Arylniederkalkyl ist z.B. Phenylniederkalkyl und insbesondere Benzyl.

Halogen steht insbesondere für Chlor und Brom, kann aber auch Fluor oder Iod bedeuten.

Niederkalkanoyl ist z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl.

Cycloalkyl ist vorzugsweise C₃-C₈- und insbesondere C₅-C₆-Cycloalkyl, was bedeuten soll, dass es 3 bis 8 bzw. 5 bis 6 Ringkohlenstoffe enthält. Es kann aber auch substituiert sein, z.B. durch Niederkalkyl.

10 Veretheretes Hydroxy ist z.B. Niederkalkoxy. Verestertes Hydroxy ist z.B. Niederkalkanoyloxy. Monosubstituiertes Amino ist z.B. Niederkalkylamino. Disubstituiertes Amino ist z.B. Diniederkalkylamino, Niederkalkylenamino, z.B. C₄-C₇- und insbesondere C₄-C₅-Alkylenamino, z.B. Piperidino, oder Oxa-, Thia- oder Azaniederkalkylenamino, z.B. Morpholino, Thiomorpholino, Piperazino oder 4-Niederkalkylpiperazino.

Salze von erfindungsgemässen Verbindungen sind in erster Linie pharmazeutisch verwendbare, nicht-toxische Salze. Beispielsweise können Verbindungen der Formel I mit basischen Gruppen Säureadditionssalze, z.B. mit anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder mit geeigneten organischen Carbon- oder Sulfonsäuren, z.B. Essigsäure, Fumarsäure oder Methansulfonsäure, oder z.B. mit Aminosäuren, wie Arginin oder Lysin, bilden. Bei Anwesenheit von mehreren basischen Gruppen können Mono- oder Polysalze gebildet werden. Verbindungen der Formel I mit einer sauren 20 Gruppe, z.B. Carboxy, und einer basischen Gruppe, z.B. Amino, können z.B. in Form von inneren Salzen, d.h. in zwitterionischer Form vorliegen, oder es kann ein Teil des Moleküls als inneres Salz, und ein anderer Teil als normales Salz vorliegen.

Zur Isolierung oder Reinigung können auch pharmazeutisch ungeeignete Salze, z.B. Pikrat oder Perchlorate, Verwendung finden. Zur therapeutischen Anwendung gelangen nur die pharmazeutisch 25 wendbaren, nicht-toxischen Salze, die deshalb bevorzugt sind.

Je nach den strukturellen Gegebenheiten können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung in Form von Isomerengemischen oder von reinen Isomeren vorliegen. Steht z.B. R₂ für einen von Wasserstoff verschiedenen Substituenten, so können die entsprechenden Verbindungen der Formel I als Racemate oder reine Enantiomere vorliegen.

30 Die erfindungsgemässen Verbindungen weisen wertvolle, insbesondere pharmakologisch verwendbare, Eigenschaften auf. Insbesondere haben sie eine starke, spezifische Hemmwirkung auf das Enzym S-Adenosylmethionindecaboxylase (SAMDC). SAMDC spielt als ein Schlüsselenzym eine wichtige Rolle bei der Polyaminsynthese, die in praktisch allen Zellen von Säugetieren, einschliesslich Menschen, abläuft. Durch SAMDC wird die Polyaminkonzentration in der Zelle reguliert. Eine Hemmung des Enzyms SAMDC 35 hat eine Verringerung der Polyaminkonzentration zur Folge. Da eine Verringerung der Polyaminkonzentration eine Hemmung des Zellwachstums bewirkt, ist es möglich, durch Verabreichung von SAMDC-hemmenden Substanzen das Wachstum sowohl von eukaryotischen als auch prokaryotischen Zellen zu hemmen und sogar Zellen abzutöten oder das Einsetzen der Zelldifferenzierung zu hemmen.

Die Hemmung des Enzyms SAMDC kann z.B. mit der Methode von H.G. Williams-Ashmann und A. 40 Schenone, Biochem. Biophys. Res. Commun. 46, 288 (1972) nachgewiesen werden. Die Verbindungen der Erfindung weisen IC₅₀-Werte von minimal etwa 0.005 µM auf.

Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemässen Verbindungen besteht darin, dass sie nur in geringem Masse im Vergleich zu ihrer starken Hemmwirkung auf SAMDC die Diaminoxidase inhibieren und gut verträglich sind. Die Hemmungen der Diaminoxidase ist nach J. Jaenne und D.R. Morris, Biochem. J. 218, 45 974 (1984) ungünstig, da sie zur Akkumulation von Putrescin und einer indirekten SAMDC-Aktivierung führen kann.

Daher sind die Verbindungen der Formel I z.B. nützlich zur Behandlung benignen und malignen Tumoren. Sie können Tumorregressionen bewirken und ferner die Verbreitung von Tumorzellen sowie das Wachstum von Mikrometastasen verhindern. Des weiteren können sie z.B. zur Behandlung von Protozoainfektionen, wie etwa Trypanosomiasis, Malaria oder durch Pneumocystis carinii verursachte Lungenentzündung, dienen. 50

Als selektive SAMDC-Hemmer können die Verbindungen der Formel I allein oder auch in Kombination mit anderen pharmakologisch wirksamen Substanzen angewendet werden. Zu denken ist z.B. an in Kombination mit (a) Inhibitoren anderer Enzyme der Polyaminbiosynthese, z.B. Ornithin-Decarboxylasehemmer, (b) Inhibitoren der Proteinkinase C, (c) Inhibitoren der Tyrosinproteinkinase, (d) Cytokinen, (e) negativen Wachstumsregulatoren, (f) Aromatasehemmer, (g) Antiöstrogenen oder (h) klassischen zytostatischen Wirkstoffen. 55

Bevorzugt betrifft die Erfindung die Verbindungen der Formel I, worin A eine direkte Bindung oder

$-(CH_2)_n-$, worin n für 1 oder 2 steht, bedeutet; X für einen Rest $-C(=Y)-NR_6R_7$ steht; Y für NR_8 , O oder S steht; Z für NR_9 , O oder S steht; R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen oder zwei Substituenten aus der Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Trifluormethyl, Cycloalkyl, Arylniederalkyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Arylniederalkoxy, Aryloxy, Niederalkanoyloxy, Halogen, Amino, N-Niederalkylamino, N,N-Diniederalkylamino, Niederalkanoylamino, Nitro, Niederalkanoyl, Arylcarbonyl, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-Niederalkylcarbamoyl, N,N-Diniederalkylcarbamoyl, N-Arylcarbamoyl, Cyano, Mercapto, Niederalkylthio, Niederalkylsulfonyl, Sulfamoyl, N-Niederalkylsulfamoyl und N,N-Diniederalkylsulfamoyl bedeuten, wobei Aryl für Phenyl steht, das unsubstituiert oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Hydroxy, Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist; die Reste R_3 , R_4 , R_5 , R_6 und R_9 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Niederalkyl bedeuten; und R_5 und R_7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Niederalkyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Niederalkylenamino oder Oxa-, Thia- oder Azaniederalkylenamino stehen; Tautomere davon, und Salze davon.

Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin A eine direkte Bindung oder $-(CH_2)_n-$, worin n für 1 oder 2 steht, bedeutet; X für einen Rest $-C(=Y)-NR_6R_7$ steht; Y für NH, O oder S steht; Z für NH, O oder S steht; R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen oder zwei Substituenten aus der Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Trifluormethyl, Phenylniederalkyl, Hydroxy, Niederalkoxy und Halogen bedeuten; die Reste R_3 , R_4 und R_6 Wasserstoff bedeuten; und R_5 und R_7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Niederalkyl, Hydroxy oder Amino stehen; Tautomere davon, und Salze davon.

In erster Linie bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin A eine direkte Bindung oder $-(CH_2)_n-$ bedeutet; X für einen Rest $-C(=Y)-NR_6R_7$ steht; Y für NH oder S steht; Z für NH steht; R_1 Wasserstoff oder einen oder zwei Substituenten aus der Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Hydroxy, Niederalkoxy und Halogen bedeutet; R_2 für Wasserstoff oder Niederalkyl steht; die Reste R_3 , R_4 und R_6 Wasserstoff bedeuten; und R_5 und R_7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Niederalkyl oder Hydroxy stehen; Tautomere davon, und pharmazeutisch anwendbare Salze davon.

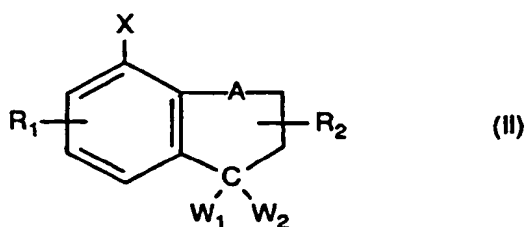
Vor allem bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin A eine direkte Bindung bedeutet, X für einen Rest $-C(=NH)-NH_2$ steht; Z für NH steht; R_1 Wasserstoff oder einen oder zwei Substituenten aus der Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Hydroxy und Niederalkoxy bedeutet; die Reste R_2 , R_3 und R_4 Wasserstoff bedeuten; und R_5 für Wasserstoff oder Hydroxy steht; Tautomere davon, und pharmazeutisch anwendbare Salze davon.

Als Untergruppen aus einer Gruppe von Verbindungen der Formel I sind jeweils hervorzuheben:

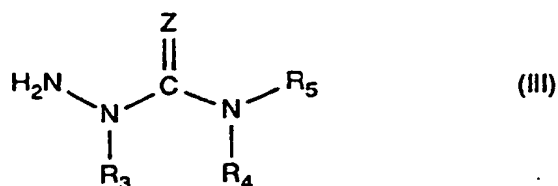
(a) Verbindungen der Formel I, worin A eine direkte Bindung bedeutet; (b) Verbindungen der Formel I, worin X für einen Rest $-C(=NH)-NH_2$ steht; (c) Verbindungen der Formel I, worin Z für NH steht, R_4 Wasserstoff bedeutet, und R_5 für Wasserstoff oder Hydroxy steht; und (d) Verbindungen der Formel I, worin R_1 und R_2 Wasserstoff bedeuten.

Die Erfindung betrifft vor allem die in den Beispielen beschriebenen spezifischen Verbindungen und Salze davon.

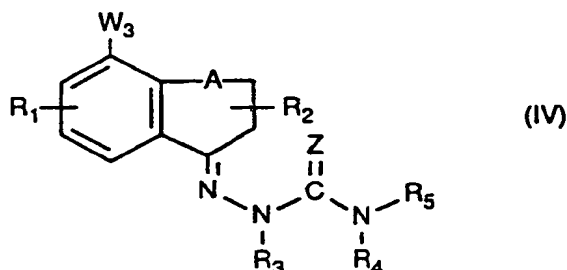
Die Verbindungen der Formel I können in an sich bekannter Weise hergestellt werden, indem man z.B. (a) eine Verbindung der Formel II



worin die Gruppe CW_1W_2 für Carbonyl, funktionell abgewandeltes Carbonyl oder geschütztes Carbonyl steht und A, X, R_1 und R_2 die unter Formel I angegebene Bedeutung haben, mit einem Amin der Formel III



10 worin Z, R₃, R₄ und R₅ wie unter Formel I definiert sind, kondensiert, oder
(b) in einer Verbindung der Formel IV



25 worin W₃ einen Rest, der in eine Gruppe X der Formel I überführt werden kann, bedeutet und A, Z, R₁, R₂, R₃, R₄ und R₅ wie unter Formel I definiert sind, den Rest W₃ in die Gruppe X überführt; und, wenn erwünscht, eine erhaltene Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I umwandelt, und/oder, wenn erwünscht, ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz umwandelt, und/oder, wenn erwünscht, eine erhaltene freie Verbindung der Formel I mit salzbildenden Eigenschaften in ein Salz umwandelt.

30 In der folgenden näheren Beschreibung der Verfahren a)-b) haben die Symbole A, X, Y, Z und R₁-R₅ jeweils die unter Formel I angegebene Bedeutung, sofern nichts anderes angegeben ist.

Verfahren (a):

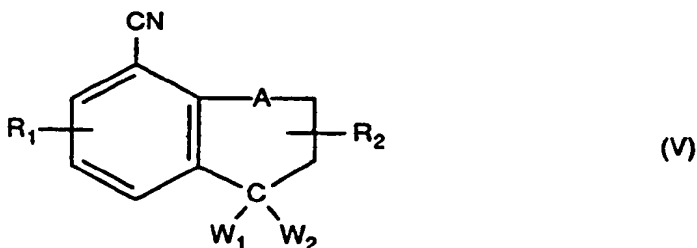
35 Als funktionell abgewandeltes bzw. geschütztes Carbonyl CW₁W₂ sind beispielhaft zu nennen: Diniederalkoxymethyl, C₁-C₂-Alkylendioxymethyl, Dihalogenmethyl, Diniederalkylthiomethyl oder C₁-C₂-Alkylendithiomethyl.

Bevorzugt liegt die Gruppe CW₁W₂ in den Verbindungen der Formel II als freies Carbonyl vor.

40 Die Kondensationsreaktion gemäss Verfahren (a) erfolgt unter den an sich bekannten Bedingungen bei der Bildung von Hydrazonen. Sie ist bevorzugt durch Säure katalysiert. In Verbindungen der Formel II sind solche geschützte Carbonylgruppen CW₁W₂ geeignet, die unter den Bedingungen der Kondensation in freies Carbonyl übergehen.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R₅ Amino bedeutet, empfiehlt es sich, die Verbindung der Formel III im Ueberschuss einzusetzen.

45 Die Zwischenprodukte der Formel II, worin Y im Rest X NH bedeutet, werden z.B. dadurch erhalten, dass man eine Verbindung der Formel V



zunächst durch Behandlung mit Schwefelwasserstoff in das entsprechende Thiocarboxamid $[-C(=S)-NH_2]$ überführt. Letzteres kann auch auf anderem Wege ausgehend vom analogen Carboxamid $[-C(=O)-NH_2]$ z.B. durch Umsetzung mit dem Lawesson-Reagens [2,4-Bis-(4-methoxyphenyl)-2,4-dithio-1,3,2,4-dithiadiphosphetan] erhalten werden.

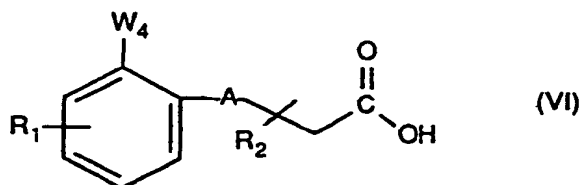
Die Thiocarboxamide werden z.B. mit Niederalkyliodid oder Triniederalkyloxonium-tetrafluoroborat S-alkyliert und damit in Imino-niederalkylthioester-Hydroiodide $[-C(=NH)-S-Alkyl \cdot HI]$ bzw. -tetrafluoroborate überführt, welche sich leicht durch Umsetzung mit Ammoniak bzw. Aminen der Formel NHR_6R_7 in die gewünschten Carboximidamide der Formel II überführen lassen [vgl. S. Patai (Ed.), The Chemistry of amidines and imidates, Wiley, London etc. 1975, S. 303-304].

Die Herstellung der Carboxamide der Formel II aus den Cyanoverbindungen der Formel V verläuft analog der unten beim Verfahren (b) beschriebenen Herstellung von Carboxamiden der Form I I aus Cyanoverbindungen der Formel IV und ist dort detailliert beschrieben.

Eine weitere Möglichkeit zur Herstellung der Verbindungen der Formel II besteht darin, dass man ein Verbindung der Formel V, worin die Gruppe CW_1W_2 wie unter Formel II definiert ist, z.B. mit Ethanol und Salzsäure in z.B. Chloroform oder Diethylether behandelt, wobei das entsprechende Iminoethyl st r-Hydrochlorid gebildet wird, welches z.B. durch Umsetzung mit Ammoniak oder einem primären oder sekundären Amin der Formel NHR_6R_7 und z.B. Methanol in das gewünschte Carboximidamid der Formel II überführt werden kann. Diese Methode kann jedoch in einigen Fällen an sterischer Hinderung durch die Gruppen A bzw. R_1 scheitern.

Die Ausgangsverbindungen der Formel V sind an sich bekannt oder werden analog zu den b kannten Verbindungen hergestellt.

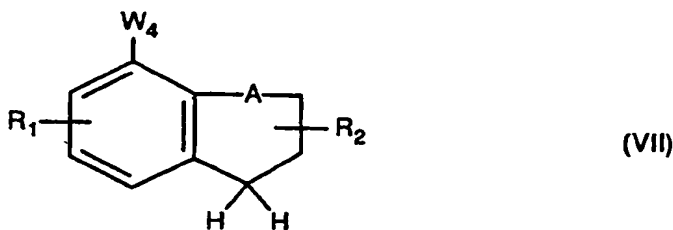
Die Verbindungen der Formel V lassen sich z.B. durch intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung von ω -Phenylniederalkansäuren der Formel VI,



worin W_4 Cyano oder eine Cyanovorstufe bedeutet, oder Säurederivaten davon, z.B. Säurechloriden oder Säureanhydriden, herstellen. Als Katalysatoren können bei freien Säuren z.B. Polyphosphorsäure und bei Säurechloriden oder -anhydriden z.B. $AlCl_3$ verwendet werden.

Bevorzugt werden bei dieser Reaktion Verbindungen der Formel VI eingesetzt, worin W_4 nicht Cyano, sondern eine Cyanovorstufe, z.B. Halogen, insbesondere Brom, oder geschütztes Amino, z.B. Acetylamino, bedeutet. Nach dem Cyclisierungsschnitt können dann die Cyanovorstufen in an sich bekannter Weise in Cyano überführt werden, z.B. Brom durch Umsetzung mit Kupfer(I)cyanid oder Acetylamino durch Abspaltung der Acetylenschutzgruppe, Diazotierung und Umsetzung mit Kupfer(I)cyanid.

Verbindungen der Formel V, worin die Gruppe CW_1W_2 Carbonyl bedeutet, lassen sich ferner z.B. durch Oxidation, z.B. mit Chromtrioxid (CrO_3), aus den entsprechenden Nichtcarbonylverbindungen der Formel VII



worin W_4 Cyano oder eine Cyanovorstufe wie oben definiert bedeutet, herstellen. Wird eine Cyanovorstufe eingesetzt, so ist diese wiederum nach erfolgter Oxidation in Cyano zu überführen, z.B. wie oben angegeben.

Eine weitere Möglichkeit zur Herstellung der Verbindungen der Formel V, worin die Gruppe CW_1W_2

Carbonyl bedeutet, besteht darin, dass man von Verbindungen der Formel II, worin X Wasserstoff bedeutet, ausgeht und die Cyanogruppe einführt, beispielsweise durch eine Reaktionssequenz analog US-Patent 3,956,363, Beispiel 10, die aus Nitrierung, Reduktion der Nitrogruppe zu Amino, Diazotierung und Umsetzung mit Kupfer(I)cyanid (Sandmeyer-Reaktion) besteht.

Die Herstellung von Aminoguanidinen, -harnstoffen und -thioharnstoffen der Formel III ist an sich bekannt. Amino(thio)harnstoffe [$\hat{=}$ Semi(thio)carbazide] werden z.B. in analoger Weise hergestellt wie entsprechende einfache (Thio-)Harnstoffe. Dabei werden z.B. anstelle von Aminen die entsprechenden Hydrazine der Formel H_2N-NHR_3 eingesetzt und z.B. mit einem Isocyanat der Formel $R_4N=C=O$ oder $R_5N=C=O$, einem Isothiocyanat der Formel $R_4N=C=S$ oder $R_5N=C=S$, einem Carbamoylchlorid der Formel $R_4R_5N-COCl$ oder einem Thiocarbamoylchlorid der Formel $R_4R_5N-CSCl$ umgesetzt. Weiterhin ist z.B. auch die Reaktion eines Hydrazins der Formel H_2N-NHR_3 mit einem Acylisothiocyanat, z.B. Acetylisothiocyanat, und nachfolgender saurer Hydrolyse möglich.

Aminoguanidine der Formel III, worin Z für NR_3 steht und R_3 , R_4 , R_5 und R_9 wie unter Formel I definiert sind, sind an sich bekannt und lassen sich z.B. aus entsprechenden Aminothioharnstoffen der Formel III herstellen, indem man letztere durch Alkylierung, etwa mit einem Alkyltosylat oder -halogenid, in die entsprechenden S-Alkylisothiuroniumsalze überführt und diese mit einem Amin der Formel NHR_4R_5 umsetzt.

Verfahren (b):

In den Zwischenprodukten der Formel IV bedeutet W_3 z.B. freies oder funktionell abgewandeltes Carboxy, insbesondere Halogencarbonyl, Cyan, Imino-niederalkoxycarbonyl oder Imino-niederalkylthiolcarbonyl.

Die Gruppe W_3 in einer Verbindung der Formel IV kann bei der Herstellung von Amidinen der Formel I ($Y \hat{=} NR_8$) z.B. bedeuten: ein Säureadditionssalz eines Iminoniederalkylesters ($\hat{=}$ Iminoniederalkylether) oder Imino-niederalkylthioesters, z.B. $-C(=NH)-OC_2H_5 \cdot HCl$ bzw. $-C(=NH)-SC_2H_5 \cdot HI$, oder Cyano.

Durch die Umsetzung eines Imino-niederalkylesters der Formel IV (als Salz) mit Ammoniak oder primären bzw. sekundären Aminen erhält man die unsubstituierten bzw. mono- oder disubstituierten Amidine der Formel I. Cyanverbindungen der Formel IV können z.B. durch Umsetzung mit einem Alkalimetallamid, z.B. KNH_2 , oder durch Reaktion mit einem primären oder sekundären (Di-)niederalkylammoniumhalogenid, z.B. $\cdot NH_3CH_3 Cl^+$, in ein gegebenenfalls mono- oder disubstituiertes Amidin der Formel I überführt werden.

Die Gruppe W_3 in einer Verbindung der Formel IV kann bei der Herstellung von Carbamoylverbindungen der Formel I ($Y \hat{=} O$) z.B. bedeuten: Carboxy, Halocarbonyl (z.B. $-COCl$), Niederalkoxycarbonyl oder Cyano. Die Bildung von gegebenenfalls mono- oder disubstituierten Carbamoylverbindungen der Formel I aus entsprechenden Zwischenprodukten der Formel IV, worin W_3 Carboxy, Halocarbonyl oder Niederalkoxycarbonyl bedeutet, durch Umsetzung mit Ammoniak bzw. primären oder sekundären Aminen ist an sich bekannt. Zwischenprodukte der Formel IV, worin W_3 Cyano bedeutet, können z.B. durch partielle Hydrolyse, im Sinne einer Graf-Ritter-Reaktion, oder über Carbonsäureesterimid-Salze in gegebenenfalls mono- oder disubstituierte Carbamoylverbindungen der Formel I überführt werden. Die Bedingungen bei der Hydrolyse der Cyano-Zwischenprodukte können so gewählt werden, dass die Reaktion auf der Stufe des Amids abgebrochen wird. Zu diesem Zweck kommt insbesondere die Hydrolyse mit Säuren, z.B. mit 80 %iger Schwefelsäure (unter Erwärmen), Polyphosphorsäure (bei 110-150 °C), Bromwasserstoff/Eisessig (bei Raumtemperatur, in Gegenwart von Ameisensäure oder ohne weiteres Lösungsmittel) oder HCl-Gas in etherischer Lösung gefolgt von der Zugabe von Wasser oder wässriger Salzsäure, oder die Umsetzung mit Borhalogeniden in Frage.

Mit Hilfe der Graf-Ritter-Reaktion gelingt auch die Herstellung N-substituierter Amide aus Nitrilen der Formel IV. Hierzu setzt man die Nitrile in Gegenwart einer starken Säure, vornehmlich 85-90 %iger Schwefelsäure, oder auch Polyphosphorsäure, Ameisensäure, Bortrifluorid oder anderen Lewis-Säuren, nicht jedoch Aluminiumchlorid, mit Verbindungen um, die in dem sauren Medium Carbeniumionen bilden können, also z.B. mit Olefinen, wie Propylen, oder Alkoholen, wie Ethanol.

Die Carbonsäureesterimide erhält man z.B. durch säurekatalysierte Anlagerung von Alkoholen an die Nitrile der Formel IV. Aus den Esterimiden erhält man die Amide im Sinne einer Pinner-Spaltung durch thermischen Zerfall der Esterimid-Salze bei Temperaturen oberhalb von etwa 80 °C.

Verbindungen der Formel IV, worin W_3 Cyano bedeutet, können z.B. dadurch hergestellt werden, dass man eine Verbindung der Formel V mit einer Verbindung der Formel III gemäss dem Verfahren a) umsetzt. Aus Verbindungen der Formel IV, worin W_3 Cyano bedeutet, lassen sich die anderen Verbindungen der Formel IV, worin W_3 freies oder anderweitig funktionell abgewandeltes Carboxy bedeutet, in an sich bekannter Weise oder wie oben beschrieben herstellen.

Verbindungen der Formel I können in andere Verbindungen der Formel I überführt werden.

So können z.B. Verbindungen der Formel I, worin X einen Rest $-C(=S)-NH_2$ bedeutet, durch S-Alkylierung, z.B. mit Triniederalkyloxonium-tetrafluoroborat, und anschliessende Umsetzung mit Ammoniak bzw. einem Amin der Formel NHR_6R_7 oder insbesondere einem entsprechenden Ammoniumsalz davon in Verbindungen der Formel I, worin X für einen Rest $-C(=NH)-NR_6R_7$ steht, umgewandelt werden.

Verbindungen der Formel I, worin X für einen N-Hydroxyamidinorest $-C(=NR_8)-NHOH$ steht, können z.B. durch Umsetzung mit Eisenpentacarbonyl $[Fe(CO)_5]$ in andere Verbindungen der Formel I, worin X für einen analogen Amidinorest $-C(=NR_8)-NH_2$ steht, umgewandelt werden (siehe z.B. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1975, 761).

Verfahrensgemäss erhältliche freie Verbindungen der Formel I mit salzbildenden Eigenschaften können in an sich bekannter Weise in ihre Salze überführt werden, Verbindungen mit basischen Eigenschaften z.B. durch Behandeln mit Säuren oder geeigneten Derivaten davon, Verbindungen mit sauren Eigenschaften z.B. durch Behandeln mit Basen oder geeigneten Derivaten davon.

Infolge der engen Beziehung zwischen den Verbindungen der Formel I in freier Form und in Form von Salzen sind vor- und nachstehend unter den freien Verbindungen bzw. ihren Salzen sinn- und zweckmässig gegebenenfalls auch die entsprechenden Salze bzw. freien Verbindungen zu verstehen.

Die Verbindungen, einschliesslich ihrer Salze, können auch in Form von Hydraten erhalten werden, oder ihre Kristalle können z.B. das zur Kristallisation verwendete Lösungsmittel einschliessen.

Erfindungsgemäss erhältliche Gemische von Isomeren können in an sich bekannter Weise in die einzelnen Isomeren aufgetrennt werden, Racemate z.B. durch Bilden von Salzen mit optisch reinen salzbildenden Reagentien und Auftrennen des so erhältlichen Diastereomergemisches, z.B. mittels fraktionierter Kristallisation.

Die oben angeführten Reaktionen können unter an sich bekannten Reaktionsbedingungen durchgeführt werden, in Ab- oder üblicherweise Anwesenheit von Lösungs- oder Verdünnungsmitteln, vorzugsweise solchen, die gegenüber den verwendeten Reagenzien inert sind und diese lösen, in Ab- oder Anwesenheit von Katalysatoren, Kondensationsmitteln oder neutralisierenden Agentien, je nach Art der Reaktion und/oder der Reaktionsteilnehmer bei erniedrigter, normaler oder erhöhter Temperatur, z.B. im Temperaturbereich von etwa -70°C bis etwa 190°C , vorzugsweise von etwa -20°C bis etwa 150°C , z.B. beim Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels, unter atmosphärischem Druck oder in einem geschlossenen Gefäss, gegebenenfalls unter Druck, und/oder in einer inerten Atmosphäre, z.B. unter einer Stickstoffatmosphäre.

Im Verfahren der vorliegenden Erfindung werden vorzugsweise solche Ausgangsstoffe eingesetzt, die zu den eingangs als besonders wertvoll beschriebenen Verbindungen führen.

Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen des Verfahrens, bei denen man von einer auf einer beliebigen Verfahrensstufe als Zwischenprodukt erhältlichen Verbindung ausgeht und die fehlenden Verfahrensschritte durchführt, oder bei denen ein Ausgangsstoff unter den Reaktionsbedingungen gebildet oder in Form eines Derivates, z.B. eines Salzes davon, verwendet wird.

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls pharmazeutische Präparate, die als Wirkstoff eine der pharmakologisch wirksamen Verbindungen der Formel I enthalten. Besonders bevorzugt sind Präparate zur enteralen, insbesondere oralen, sowie zur parenteralen Verabreichung. Die Präparate enthalten den Wirkstoff allein oder vorzugsweise zusammen mit einem pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterial. Die Dosierung des Wirkstoffs hängt von der zu behandelnden Krankheit, sowie von der Spezies, deren Alter, Gewicht und individuellem Zustand, sowie von der Applikationsweise ab.

Die pharmazeutischen Präparate enthalten von etwa 0,1 % bis etwa 95 % des Wirkstoffs, wobei einzeldosierte Applikationsformen vorzugsweise von etwa 1 % bis etwa 90 % und nicht-einzeldosierte Applikationsformen vorzugsweise etwa 0,1 % bis etwa 20 % Wirkstoff aufweisen. Dosis-einheitsformen, wie Dragées, Tabletten oder Kapseln, enthalten von etwa 1 mg bis etwa 500 mg des Wirkstoffs.

Die pharmazeutischen Präparate der vorliegenden Erfindung werden in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs-, oder Lyophilisierungsverfahren hergestellt. So kann man pharmazeutische Zusammensetzungen zur oralen Anwendung erhalten, indem man den Wirkstoff mit einem oder mehreren festen Trägerstoffen kombiniert, ein erhaltenes Gemisch gegebenenfalls granuliert, und das Gemisch bzw. Granulat, wenn erwünscht, gegebenenfalls durch Zugabe von zusätzlichen Hilfsstoffen, zu Tabletten oder Dragée-Kernen verarbeitet.

Geeignete Trägerstoffe sind insbesondere Füllstoffe, wie Zucker, z.B. Lactose, Saccharose, Mannit oder Sorbit, Cellulosepräparate und/oder Calciumphosphate, z.B. Tricalciumphosphat oder Calciumhydrogenphosphat, ferner Bindemittel, wie Stärken, z.B. Mais-, Weizen-, Reis- oder Kartoffelstärke, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, und/oder, wenn erwünscht, Sprengmittel, wie die obengenannten Stärken, ferner Carboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Alginat oder ein Salz davon, wie Natriumalginat.

Zusätzliche Hilfsmittel sind in erster Linie Fließregulier- und Schmiermittel, z.B. Kieselsäure, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyethylenglykol, oder Derivate davon.

Dragée-Kerne können mit geeigneten, gegebenenfalls Magensaft-resistenten Überzügen versehen werden, wobei man u.a. konzentrierte Zuckerlösungen, welche gegebenenfalls arabischen Gummi, Talk, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykol und/oder Titandioxid enthalten, Lacklösungen in geeigneten organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen oder, zur Herstellung von Magensaft-resistenten Überzügen, Lösungen von geeigneten Cellulosepräparaten, wie Acetylcellulosephthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, verwendet. Den Tabletten oder Dragée-Überzügen können Farbstoffe oder Pigmente, z.B. zur Identifizierung oder zur Kennzeichnung verschiedener Wirkstoffdosen, beigelegt werden.

Oral anwendbare pharmazeutische Zusammensetzungen sind ebenfalls Steckkapseln aus Gelatine, sowie weiche, geschlossene Kapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin oder Sorbit. Die Steckkapseln können den Wirkstoff in Form eines Granulats, z.B. im Gemisch mit Füllstoffen, wie Maisstärke, Bindemitteln und/oder Gleitmitteln, wie Talk oder Magnesiumstearat, und gegebenenfalls von Stabilisatoren, enthalten. In weichen Kapseln ist der Wirkstoff vorzugsweise in geeigneten flüssigen Hilfsstoffen, wie fetten Ölen, Paraffinöl oder flüssigen Polyethylenglykolen, gelöst oder suspendiert, wobei ebenfalls Stabilisatoren zugelegt sein können.

Weitere orale Applikationsformen sind z.B. in üblicher Weise bereitete Sirups, die den Wirkstoff z.B. in suspensierter Form und in einer Konzentration von ca. 0,1 % bis 10 %, vorzugsweise ca. 1 % oder in einer ähnlichen Konzentration, die z.B. beim Abmessen von 5 oder 10 ml eine geeignete Einzeldosis ergibt, enthalten. Ferner kommen z.B. auch pulverförmige oder flüssige Konzentrate zur Bereitung von Shakes, z.B. in Milch, in Betracht. Solche Konzentrate können auch in Einzeldosisportionen abgepackt sein.

Als rektal anwendbare pharmazeutische Präparate kommen z.B. Suppositorien in Betracht, welche aus einer Kombination des Wirkstoffs mit einer Suppositoriengrundmasse bestehen. Als Suppositoriengrundmasse eignen sich z.B. natürliche oder synthetische Triglyceride, Paraffinkohlenwasserstoffe, Polyethylenglykole oder höhere Alkanole.

Zur parenteralen Verabreichung eignen sich in erster Linie wässrige Lösungen eines Wirkstoffes in wasserlöslicher Form, z.B. eines wasserlöslichen Salzes, oder wässrige Injektionssuspensionen, welche Viskositätserhöhende Stoffe, z.B. Natriumcarboxymethylcellulose, Sorbit und/oder Dextran und gegebenenfalls Stabilisatoren enthalten. Dabei kann der Wirkstoff, gegebenenfalls zusammen mit Hilfsstoffen, auch in Form eines Lyophilisats vorliegen und vor der parenteralen Verabreichung durch Zugabe von geeigneten Lösungsmitteln in Lösung gebracht werden.

Lösungen, wie sie z.B. für die parenterale Verabreichung verwendet werden, können auch als Infusionslösungen angewandt werden.

Die Erfindung betrifft ebenfalls ein Verfahren zur Behandlung der oben genannten Krankheitszustände. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können prophylaktisch oder therapeutisch verabreicht werden, wobei man sie vorzugsweise in Form von pharmazeutischen Präparaten verwendet. Dabei wird bei einem Körpergewicht von etwa 70 kg eine tägliche Dosis von etwa 1 mg bis etwa 1000 mg, vorzugsweise von etwa 25 bis 100 mg oral bzw. 2 bis 50 mg parenteral, einer Verbindung der vorliegenden Erfindung verabreicht.

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die vorliegende Erfindung; Temperaturen werden in Grad Celsius angegeben. Folgende Abkürzungen werden verwendet: DMF = N,N-Dimethylformamid; Ether = Diethylether; Essigester = Essigsäureethylester; THF = Tetrahydrofuran; MS (FAB) = Massenspektrum ("Fast Atom Bombardment").

Beispiel 1: 4-Amidino-1-indanon-2'-amidinohydrazon-dihydrochlorid

Eine Lösung von 3,8 g (27,9 mMol) Aminoguanidin-hydrogencarbonat in 200 ml Wasser und 14,7 ml 2N Salzsäure wird auf 60° erwärmt und unter Rühren innerhalb von 30 min mit einer Lösung von 5,85 g (27,8 mMol) 4-Amidino-1-indanon-hydrochlorid in 200 ml Methanol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 24 h am Rückfluss gekocht und nach dem Abkühlen zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 50 ml Ethanol suspendiert, filtriert, mit Ethanol und Ether gewaschen und getrocknet. Man erhält so die Titelverbindung, die 1 Mol Kristallwasser enthält, Smp. >330°; MS(FAB): (M + H)⁺ = 231; ¹H-NMR (D₂O): δ = 8,08 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,58 (t, 1H); 3,35 (m, 2H); 2,96 (m, 2H).

Die Ausgangsverbindungen werden wie folgt hergestellt:

(a) 4-Thiocarbamoyl-1-indanon

Ein Lösung von 12,1 g (77 mMol) 4-Cyano-1-indanon [Coll. Czechoslov. Chem. Commun. 43, 3227 (1978)] in 220 ml Pyridin und 10,6 ml (77 mMol) Triethylamin wird bei 40° während 3 h mit

Schwefelwasserstoff g sättigt und weitere 16 h bei der gleichen Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird nach dem Abkühlen zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit 300 ml Wasser versetzt. Das auskristallisierte g lbe Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Essig st. r umkristallisiert. Man erhält so die Ausgangsverbindung (a), Smp. 197° (Zers.).

5 b) 4-Amidino-1-indanon-hydrochlorid

Eine Lösung von 9,8 g (51,3 mMol) 4-Thiocarbamoyl-1-indanon in 500 ml abs. Methylchlorid wird bei Raumtemperatur unter Argon mit 10,8 g (54 mMol) Triethyloxonium-tetrafluoroborat versetzt. Nach 16 h gibt man zu der Reaktionslösung ein Gemisch von 4,2 g Kaliumcarbonat und 4,2 ml Wasser. Man rührt kurz nach, filtriert und wäscht das Filtrat mit Wasser. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat
10 getrocknet, filtriert und eingedampft. Der so erhaltene rohe Ethylthio-iminoether wird in 160 ml abs. Ethanol gelöst, mit 3,3 g (60 mMol) Ammoniumchlorid versetzt und 20 h am Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch zur Trockne eingedampft. Die Ausgangsverbindung (b) wird durch Chromatographie an 1000 ml Amberlite® ER-180 Harz (Wasser als Eluiermittel) gereinigt und aus Ethanol/Ether umkristallisiert, Smp. 215-218° (Zers.).

15

Beispiel 2: 4-Amidino-1-indanon-2'-(N-hydroxyamidino)-hydrazon-dihydrochlorid

Eine Lösung von 316 mg (1,5 mMol) 4-Amidino-1-indanon-hydrochlorid (Beispiel 1b) in 7 ml Methanol wird mit einer Lösung von 394 mg (1,5 mMol) 1-Amino-3-hydroxyguanidin-4-toluolsulfonat in 6 ml Wasser
20 und 0,75 ml (1,5 mMol) 2N Salzsäure versetzt, 2 h am Rückfluss erhitzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie (Pharmacia-Säule SR-28-100) an Kieselgel OPTI-UP C₁₂ (Wasser als Eluiermittel, 5 ml-Fractionen, Durchflusssgeschwindigkeit 27,5 ml/h) gereinigt. Der Inhalt der Fractionen 58-78 wird vereinigt, eingedampft und der Rückstand aus Ethanol kristallisiert. Man erhält so die Titelverbindung in Form von wachsartigen Kristallen, MS (FAB):
25 (M + H)⁺ = 247; ¹H-NMR (D₂O): δ = 8,06 (d, 1H); 7,73 (d, 1H); 7,58 (t, 1H); 3,36 (m, 2H); 2,98 (m, 2H).

Beispiel 3: 5-Amidino-1-tetralon-2'-amidinohydrazon-dihydrochlorid

Eine Lösung von 0,41 g (3 mMol) Aminoguanidin-hydrogencarbonat in 31,5 ml 0,1N Salzsäure wird mit
30 0,675 g (3 mMol) 5-Amidino-1-tetralon-hydrochlorid versetzt und 72 h am Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen dampft man zur Trockne ein und kristallisiert die Titelverbindung aus Methanol/Ether um, Smp. >250°; MS (FAB): (M + H)⁺ = 245; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 11,3 (s, 1H); 9,5 (m, 4H); 8,65 (d, 1H); 7,92 (m, 3H); 7,52 (d, 1H); 7,46 (t, 1H); 2,7-2,85 (m, 4H); 1,9 (m, 4H).

Die Ausgangsverbindungen werden wie folgt hergestellt:

35 (a) 5-Cyano-1-tetralon

Eine Lösung von 1,0 g (4,4 mMol) 5-Brom-1-tetralon [J. Org. Chem. 49, 4226 (1984)] in 1,3 ml DMF wird mit 0,41 g (4,5 mMol) Kupfer(I)cyanid versetzt und 6 h bei 160° gerührt. Das Reaktionsgemisch wird danach auf 80° abgekühlt, und man gibt eine Lösung von 1,6 g Eisen(III)chlorid-hexahydrat in 2,5 ml Wasser und 0,44 ml konz. Salzsäure zu. Man rührt 45 min nach, kühlt ab, verdünnt das Reaktionsgemisch mit Wasser und extrahiert mit Toluol. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über
40 Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Man erhält so die Ausgangsverbindung (a) als gelb-orange Kristalle, IR (CH₂Cl₂): 2220, 1690 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8,26 (q, 1H); 7,81 (q, 1H); 7,43 (t, 1H); 3,21 (t, 2H); 2,72 (t, 2H); 2,23 (m, 2H).

(b) 5-Thiocarbamoyl-1-tetralon

45 Analog Beispiel 1a werden 10,6 g (62 mMol) 5-Cyano-1-tetralon in 200 ml Pyridin und 8,6 ml Triethylamin mit Schwefelwasserstoff behandelt und aufgearbeitet. Man erhält so die Ausgangsverbindung (b) als gelbe Kristalle, Smp. 200-205°.

(c) 5-Amidino-1-tetralon-hydrochlorid

50 Analog Beispiel 1b werden 8,6 g (42 mMol) 5-Thiocarbamoyl-1-tetralon mit 8,8 g (44 mMol) Triethyloxonium-tetrafluoroborat und 2,6 g (49 mMol) Ammoniumchlorid behandelt. Man erhält so die Ausgangsverbindung (c) als leicht rosa gefärbte Kristalle, MS (FAB): (M + H)⁺ = 189.

Beispiel 4: 4-Thiocarbamoyl-1-indanon-2'-amidinohydrazon-hydrochlorid

55 Eine Lösung von 1,9 g (10 mMol) 4-Thiocarbamoyl-1-indanon (Beispiel 1a) in 50 ml Ethanol wird mit 1,36 g (10 mMol) Aminoguanidin-hydrogencarbonat und 10 ml 2N Salzsäure versetzt und 24 h am Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird nach dem Abkühlen zur Trockne eingedampft, wobei man die Titelverbindung erhält.

Beispiel 5: 4-Amidino-1-indanon-2'-amidinohydrazon-dihydrochlorid

Analog Beispiel 1b wird 4-Thiocarbamoyl-1-indanon-2'-amidinohydrazon-hydrochlorid (Beispiel 4) mit Triethyloxonium-tetrafluoroborat und Ammoniumchlorid umgesetzt, wobei man die Titelverbindung erhält,
 5 Smp. $>330^{\circ}$; MS (FAB): $(M+H)^+ = 231$; $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): $\delta = 8,08$ (d,1H); 7,75 (d,1H); 7,58 (t,1H); 3,35 (m,2H); 2,96 (m,2H).

Beispiel 6: 4-Amidino-1-indanon-2'-amidinohydrazon-dihydrochlorid

10 Eine Lösung von 0,26 g (1 mMol) 4-Cyano-1-indanon-2'-amidinohydrazon-hydrochlorid in 5 ml abs. Methanol wird mit 1,2 ml einer 1N Natriummethoxid-Lösung in Methanol versetzt und 16 h am Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen gibt man zum Reaktionsgemisch 0,16 g (3 mMol) festes Ammoniumchlorid zu und rührt 1 h bei 60° . Das Reaktionsgemisch wird danach eingedampft und der Rückstand aus verdünnt m Ethanol kristallisiert. Man erhält so die Titelverbindung, Smp. $>330^{\circ}$.

15 Die Ausgangsverbindung wird wie folgt hergestellt:

(a) 4-Cyano-1-indanon-2'-amidinohydrazon-hydrochlorid

Analog Beispiel 1 werden 314 mg (2 mMol) 4-Cyano-1-indanon in 20 ml Methanol gelöst, mit einer Lösung von 272 mg (2 mMol) Aminoguanidin-hydrogencarbonat in 9 ml Wasser und 1 ml 2N Salzsäure versetzt und 4 Tage am Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch zur Trockne
 20 eingedampft und der Rückstand aus Wasser kristallisiert. Man erhält so die Ausgangsverbindung (a), Smp. $>230^{\circ}$; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$): $\delta = 8,16$ (d,1H); 7,9 (d,1H); 7,55 (t,1H); 3,28 (m,2H); 2,9 (m,2H); IR(Nujol): 2190 cm^{-1} (CN).

Beispiel 7: 4-(N-Hydroxyamidino)-1-indanon-2'-amidinohydrazon-dihydrochlorid

25 0,2 g (3 mMol) Hydroxylamin-hydrochlorid werden in 1 ml abs. Ethanol suspendiert und mit 2 ml einer 1N Natrium-ethoxid-Lösung in Ethanol versetzt. Dieses Gemisch wird 1 h gerührt und filtriert. Zum Filtrat wird eine Lösung von 0,26 g (1 mMol) 4-Cyano-1-indanon-2'-amidinohydrazon-hydrochlorid (Beispiel 6a) in 2 ml Wasser gegeben, und man erhitzt 6 h am Rückfluss. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch
 30 eingedampft und die Titelverbindung aus Wasser kristallisiert, Smp. $>250^{\circ}$; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$): $\delta = 8,12$ (m,1H); 7,55 (m,2H); 3,22 (m,2H); 2,83 (m,2H).

Beispiel 8: 4-Amidino-2-methyl-1-indanon-2'-amidinohydrazon-dihydrochlorid

35 Analog Beispiel 1 wird ausgehend von 4-Cyano-2-methyl-1-indanon (s. US-Patent 3 956 363) die Titelverbindung hergestellt.

Beispiel 9: 5-Amidino-6-methoxy-1-tetralon-2'-amidinohydrazon-dihydrochlorid

40 Analog Beispiel 1 wird ausgehend von 5-Cyano-6-methoxy-1-tetralon [Chem. Pharm. Bull. 31, 2329 (1983)] die Titelverbindung hergestellt.

Beispiel 10: 4-Amidino-6-methyl-1-indanon-2'-amidinohydrazon-dihydrochlorid

45 Analog Beispiel 3 wird ausgehend von 4-Brom-6-methyl-1-indanon (Bull. Soc. Chim. France 1964, 3103) die Titelverbindung hergestellt.

Beispiel 11: 4-Amidino-6-methoxy-7-methyl-1-indanon-2'-amidinohydrazon-dihydrochlorid

50 Analog Beispiel 3 wird ausgehend von 4-Brom-6-methoxy-7-methyl-1-indanon (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1974, 1911) die Titelverbindung hergestellt.

Beispiel 12: 4-Amidino-6,7-dimethyl-1-indanon-2'-amidinohydrazon-dihydrochlorid

55 Analog Beispiel 3 wird ausgehend von 4-Brom-6, 7-dimethyl-1-indanon [J. Het. Chem. 24, 677 (1987)] die Titelverbindung hergestellt.

Beispiel 13: 4-Amidino-7-hydroxy-3-methyl-1-indanon-2'-amidinohydrazon-dihydrochlorid

Analog Beispiel 3 wird ausgehend von 4-Brom-7-hydroxy-3-methyl-1-indanon [Indian J. Chem. Sect. B 24B, 1061 (1985)] die Titelverbindung hergestellt.

Beispiel 14: 4-(Methylamidino)-1-indanon-2'-amidinohydrazon-dihydrochlorid

5

Analog Beispiel 1b wird 4-Thiocarbamoyl-1-indanon-2'-amidinohydrazon-hydrochlorid (Beispiel 4) mit Triethyloxonium-tetrafluoroborat und Methylammoniumchlorid umgesetzt, wobei man die Titelverbindung erhält.

10 Beispiel 15: 4-Amidino-1-indanon-2'-amidinohydrazon-dihydrochlorid

Eine Lösung von 6,12 g (45 mMol) Aminoguanidin-hydrogencarbonat in 100 ml Wasser und 46 ml 1N Salzsäure wird mit 9,45 g (44,9 mMol) 4-Amidino-1-indanon-hydrochlorid (s. Beispiel 1b) versetzt und 24 h bei 24° gerührt. Das auskristallisierte Produkt wird abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und aus 300 ml Wasser umkristallisiert. Man erhält so die Titelverbindung, die 1 Mol Kristallwasser enthält, Smp. >330°; MS (FAB): (M + H)⁺ = 231; ¹H-NMR (D₂O): δ = 8,08 (d,1H); 7,75 (d,1H); 7,58 (t,1H); 3,35 (m,2H); 2,96 (m,2H).

20 Beispiel 16: 4-Amidino-2-methyl-1-indanon-2'-amidinohydrazon-dihydrochlorid

Eine Lösung von 1,0 g (5,0 mMol) 4-Amidino-2-methyl-1-indanon-hydrochlorid und 0,68 g (5,0 mMol) Aminoguanidin-hydrogencarbonat in 10 ml 0,5N Salzsäure wird 120 h bei 25° gerührt. Das auskristallisierte Produkt wird abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält so die Titelverbindung, Smp. >250°; MS (FAB): (M + H)⁺ = 245; ¹H-NMR (D₂O): δ = 7,95 (d,1H); 7,66 (d,1H); 7,48 (t,1H); 3,45 (m,2H); 2,85 (d,1H); 1,12 (d,3H).

Die Ausgangsverbindungen werden wie folgt hergestellt:

(a) 4-Thiocarbamoyl-2-methyl-1-indanon

Analog Beispiel 1a werden 11,1 g (65 mMol) 4-Cyano-2-methyl-1-indanon [s. US-Patent 3 956 363] in 200 ml Pyridin und 9,7 ml Triethylamin mit Schwefelwasserstoff behandelt und aufgearbeitet. Man erhält so die Ausgangsverbindung (a) als gelbe Kristalle, Smp. 195-198° (Zers.); ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 9,61 (s,1H); 7,71 (m,2H); 7,48 (m,1H); 3,48 (m,1H); 2,81 (m,2H); 1,23 (s,3H); 1,19 (s,3H).

(b) 4-Amidino-2-methyl-1-indanon-hydrochlorid

Analog Beispiel 1b werden 10,2 g (50 mMol) der Ausgangsverbindung (a) mit 11,0 g (55 mMol) Triethyloxonium-tetrafluoroborat und 3,2 g (60 mMol) Ammoniumchlorid behandelt. Man erhält so die Ausgangsverbindung (b) als rosa Kristalle. Sie wird direkt weiter umgesetzt.

Beispiel 17: 4-Amidino-6,7-dimethyl-1-indanon-2'-amidinohydrazon-dihydrochlorid

Analog Beispiel 1 wird ausgehend von 4-Amidino-6,7-dimethyl-1-indanon-hydrochlorid die Titelverbindung hergestellt, Smp. >240°C; MS (FAB): (M + H)⁺ = 259; ¹H-NMR (D₂O): δ = 7,43 (s,1H); 3,12 (m,2H); 2,75 (m,2H); 2,43 (s,3H); 2,24 (s,3H).

Die Ausgangsverbindungen werden wie folgt hergestellt:

(a) 4-Cyano-6,7-dimethyl-1-indanon

Ein Gemisch von 17,8 g (74,5 mMol) 4-Brom-6,7-dimethyl-1-indanon [J. Het. Chem. 24, 677 (1987)] und 7,3 g (82 mMol) Kupfer(I)cyanid in 18 ml DMF wird 6 h bei 170° gerührt. Das Reaktionsgemisch wird danach auf 100° abgekühlt und nacheinander mit 200 ml Toluol und einer Lösung von 31,2 g Eisen(III)-chlorid-hexahydrat in 47 ml Wasser und 8,2 ml konz. Salzsäure versetzt. Man rührt 20 min bei 70° nach, kühlt ab und verdünnt das Reaktionsgemisch mit Toluol und Wasser. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser, einer halbgesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung und wieder mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Essigester und Ether kristallisiert und entspricht der Ausgangsverbindung (a). Man erhält beige Kristalle vom Smp. 160-163°; IR (CH₂Cl₂): 2220, 1710 cm⁻¹.

(b) 4-Thiocarbamoyl-6,7-dimethyl-1-indanon

Analog Beispiel 1a werden 10 g (54,1 mMol) der Ausgangsverbindung (a) in 200 ml Pyridin und 7,5 ml Triethylamin mit Schwefelwasserstoff behandelt und aufgearbeitet. Man erhält so die Ausgangsverbindung (b) in Form von gelben Kristallen, Smp. 207-208°; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 10,03 (s,1H); 9,49 (s,1H); 7,49 (s,1H); 3,12 (m,2H); 2,61 (m,2H); 2,54 (s,3H); 2,29 (s,3H).

(c) 4-Amidino-6,7-dimethyl-1-indanon-hydrochlorid

Analog Beispiel 1b werden 4,4 g (20 mMol) der Ausgangsverbindung (b) mit 4,26 g (21 mMol) Triethyloxonium-tetrafluoroborat und 1,2 g (24 mMol) Ammoniumchlorid behandelt. Man erhält so die Ausgangsverbindung (c) in Form von beigen Kristallen.

5 Beispiel 18: 4-Amidino-6,7-dimethoxy-1-indanon-2'-amidinohydrazon-dihydrochlorid

Eine Lösung von 0,4 g (3 mMol) Aminoguanidin-hydrogencarbonat in 6 ml 0,5 N Salzsäure wird mit 0,73 g (2,7 mMol) 4-Amidino-6,7-dimethoxy-1-indanon-hydrochlorid versetzt und 24 h bei 50° gerührt. Nach dem Abkühlen wird das auskristallisierte Produkt abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und getrocknet, wobei man die Titelverbindung erhält, Smp. >220°; MS (FAB): (M + H)⁺ = 291; ¹H-NMR (D₂O): δ = 7,45 (s,1H); 3,97 (s,6H); 3,27 (m,2H); 2,98 (m,2H).

Die Ausgangsverbindungen werden wie folgt hergestellt:

(a) 4-Cyano-6,7-dimethoxy-1-indanon

Ein Gemisch von 6,57 g (24,2 mMol) 4-Brom-6,7-dimethoxy-1-indanon [Can. J. Chem. 57, 1603 (1979)] und 2,5 g (28 mMol) Kupfer(I)cyanid in 7 ml DMF wird 5,75 h bei 170° gerührt. Das Reaktionsgemisch wird danach auf 100° abgekühlt und nacheinander mit 70 ml Toluol und einer Lösung von 9,7 g (36 mMol) Eisen(III)chlorid-hexahydrat in 15,6 ml Wasser und 3,5 ml konz. Salzsäure versetzt. Man rührt 30 min bei 80° nach, kühlt ab und verdünnt das Reaktionsgemisch mit Toluol und Wasser. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser, einer halbgesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung und wieder mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird bei 150-160°/0,1 mbar in einer Kugelrohrdestille destilliert und entspricht der Ausgangsverbindung (a), Smp. 150°; IR (CH₂Cl₂): 2220, 1710 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,33 (s,1H); 4,12 (s,3H); 3,90 (s,3H); 3,19 (m,2H); 2,76 (m,2H).

(b) 4-Thiocarbamoyl-6,7-dimethoxy-1-indanon

Analog Beispiel 1a werden 3,7 g (17 mMol) der Ausgangsverbindung (a) in 100 ml Pyridin und 2,4 ml Triethylamin mit Schwefelwasserstoff behandelt und aufgearbeitet. Man erhält so die Ausgangsverbindung (b) in Form von hellgelben Kristallen, Smp. 196-199°; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 10,06 (s,1H); 9,50 (s,1H); 7,41 (s,1H); 3,84 (s,6H); 3,13 (m,2H); 2,63 (m,2H).

(c) 4-Amidino-6,7-dimethoxy-1-indanon-hydrochlorid

Analog Beispiel 1b werden 3,3 g (13 mMol) der Ausgangsverbindung (b) mit 2,8 g (14 mMol) Triethyloxonium-tetrafluoroborat und 0,8 g (15 mMol) Ammoniumchlorid behandelt. Man erhält so die Ausgangsverbindung (c) in Form von beigen Kristallen, Smp. 188° (mit Zers.); ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 9,4 (s,3H); 7,63 (s,1H); 3,92 (s,3H); 3,89 (s,3H); 3,18 (m,2H); 2,68 (m,2H).

Beispiel 19: 4-Amidino-3-methyl-1-indanon-2'-amidinohydrazon-dihydrochlorid

Eine Lösung von 300 mg (1,3 mMol) 4-Amidino-3-methyl-1-indanon-hydrochlorid in 6 ml Wasser wird mit 300 mg (2,3 mMol) Aminoguanidin-hydrogencarbonat in 4 ml 0,5N Salzsäure versetzt und 24 h bei 80° gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie an 180 ml Amberlite® ER-180-Harz mit Wasser als Eluiermittel gereinigt. Die Titelverbindung wird aus Methanol/Ether umkristallisiert, Smp. >250°; R_f = 0,18 (Kieselgel, Methylchlorid/Methanol/konz. Ammoniak 5:3:1); MS (FAB): (M + H)⁺ = 245; ¹H-NMR (D₂O): δ = 7,97 (d,1H); 7,64 (d,1H); 7,49 (t,1H); 3,86 (m,1H); 3,17 (q,1H); 2,49 (d,1H); 1,24 (d,3H).

Die Ausgangsverbindungen werden wie folgt hergestellt:

(a) 4-Cyano-3-methyl-1-indanon

Ein Gemisch von 2,6 g (11,5 mMol) 4-Brom-3-methyl-1-indanon [J. Org. Chem. 22, 1019 (1957)] und 1,14g (12,7 mMol) Kupfer(I)cyanid in 2,5 ml DMF wird 6 h bei 170° gerührt. Das Reaktionsgemisch wird danach auf 100° abgekühlt und nacheinander mit 50 ml Toluol und einer Lösung von 4,5 g (16,5 mMol) Eisen(III)chlorid-hexahydrat in 7 ml Wasser und 1,7 ml konz. Salzsäure versetzt. Man rührt 20 min bei 70° nach, kühlt ab und verdünnt das Reaktionsgemisch mit Toluol und Wasser. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser, einer halbgesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung und wieder mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird bei 100-120°/0,05 mbar in einer Kugelrohrdestille destilliert und entspricht der Ausgangsverbindung (a), Smp. 109-111°; IR (CH₂Cl₂): 2220, 1710 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,92 (m,2H); 7,52 (t,1H); 3,73 (m,1H); 3,03 (q,1H); 2,40 (q,1H); 1,55 (d,3H).

(b) 4-Thiocarbamoyl-3-methyl-1-indanon

Analog Beispiel 1a werden 1,45 g (8,47 mMol) der Ausgangsverbindung (a) in 25 ml Pyridin und 1,2 ml Triethylamin mit Schwefelwasserstoff behandelt und aufgearbeitet. Man erhält so die Ausgangsverbindung (b) in Form von blassgelben Kristallen, Smp. 198-200°; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 9,78 (s,1H); 7,65

(m,2H); 7,46 (m,1H); 3,98 (m,1H); 2,95 (q,1H); 2,26 (q,1H); 1,25 (d,3H).

(c) 4-Amidino-3-methyl-1-indanon-hydrochlorid

- 5 Analog Beispiel 1b werden 0,96 g (4,68 mMol) der Ausgangsverbindung (b) mit 1,0 g (4,93 mMol) Triethyloxonium-tetrafluoroborat und 0,3 g (6 mMol) Ammoniumchlorid behandelt. Man erhält so die Ausgangsverbindung (c) in Form von beigen Kristallen, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 9,59 (s,4H); 7,65 (m,2H); 7,46 (m,1H); 3,98 (m,1H); 2,95 (q,1H); 2,26 (q,1H); 1,25 (d,3H).

Beispiel 20: 4-Amidino-1-indanon-2'-amidinohydrazon-dihydrochlorid

- 10 Ein Gemisch von 0,32 g (1 mMol) 4-(N-Hydroxyamidino)-1-indanon-2'-amidinohydrazon-dihydrochlorid (Beispiel 7), 0,36 ml (2 mMol) Triethylamin und 0,2 g (1 mMol) Eisenpentacarbonyl in 10 ml abs. THF wird 16 h am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wird danach eingedampft und der Rückstand aus verdünnter Salzsäure kristallisiert, wobei man die Titelverbindung erhält, Smp. $>330^\circ$.

15 Beispiel 21: 4-Amidino-2-ethyl-1-indanon-2'-amidinohydrazon-dihydrochlorid

3-(2-Bromphenyl)-2-ethyl-propionsäure (Deutsches Patent 2 733 868) wird in der Wärme mit Polyphosphorsäure zum entsprechenden 1-Indanon cyclisiert und analog Beispiel 3 in die Titelverbindung umgewandelt.

20

Beispiel 22: 4-Amidino-2-n-butyl-1-indanon-2'-amidinohydrazon-dihydrochlorid

- 25 3-(2-Bromphenyl)-2-n-butyl-propionsäure (Deutsches Patent 2 733 868) wird in der Wärme mit Polyphosphorsäure zum entsprechenden 1-Indanon cyclisiert und analog Beispiel 3 in die Titelverbindung umgewandelt.

Beispiel 23:

- 30 Kapseln enthaltend 0,25 g Wirkstoff, z.B. von einer der Verbindungen der Beispiele 1-22, können wie folgt hergestellt werden:

Zusammensetzung (für 5000 Kapseln)

35	Wirkstoff	1250 g
	Talk	180 g
	Weizenstärke	120 g
	Magnesiumstearat	80 g
40	Laktose	20 g

- 45 Die pulverförmigen Substanzen werden durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 0,6 mm getrieben und gemischt. Portionen von je 0,33 g des Gemisches werden mittels einer Kapselfüllmaschine in Gelatine-Kapseln abgefüllt.

Beispiel 24:

- 50 Es werden 10000 Tabletten hergestellt, die je 5 mg Wirkstoff, z.B. eine der in den Beispielen 1-22 hergestellten Verbindungen, enthalten:

55

Zusammensetzung:

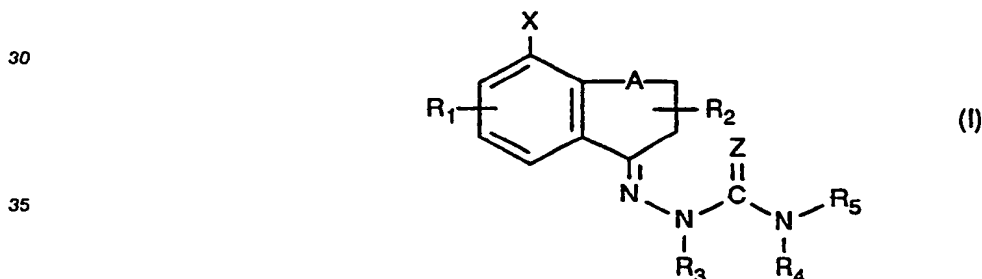
	Wirkstoff	50,00 g
5	Milchzucker	2535,00 g
	Maisstärke	125,00 g
	Polyethylenglykol 6.000	150,00 g
	Magnesiumstearat	40,00 g
10	Gereinigtes Wasser	quantum satis

Verfahren:

15 Alle pulverigen Bestandteile werden durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 0,6 mm gesiebt. Dann wird der Wirkstoff, der Milchzucker, das Magnesiumstearat und die Hälfte der Stärke in einem geeigneten Mischer vermischt. Die andere Hälfte der Stärke wird in 65 ml Wasser suspendiert und die entstandene Suspension zu einer siedenden Lösung des Polyethylenglykols in 260 ml Wasser gegeben. Die gebildete
 20 Paste wird dem Pulvergemisch zugesetzt und gegebenenfalls unter Zugabe von mehr Wasser granuliert. Das Granulat wird über Nacht bei 35° C getrocknet, durch ein Sieb mit 1,2 mm Maschenweite getrieben und zu Tabletten, welche eine Bruchrille aufweisen, gepresst.

Patentansprüche

25 1. Verbindungen der Formel I

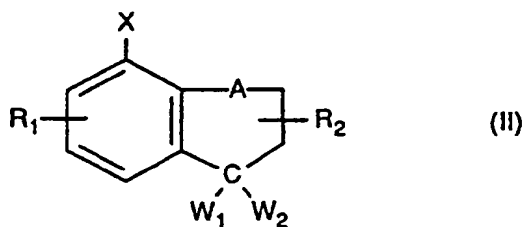


40 worin A eine direkte Bindung oder $-(CH_2)_n-$, worin n für 1, 2 oder 3 steht, bedeutet; X für einen Rest $-C(=Y)-NR_6R_7$ steht; Y für NR_8 , O oder S steht; Z für NR_9 , O oder S steht; R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen oder mehrere von Wasserstoff verschiedene Substituenten bedeuten; die Reste R_3 , R_4 , R_6 , R_8 und R_9 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Niederalkyl bedeuten; und R_5 und R_7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Niederalkyl, Hydroxy, verethertes oder
 45 verestertes Hydroxy oder unsubstituiertes oder mono- oder disubstituiertes Amino stehen; Tautomere davon, und Salze davon.

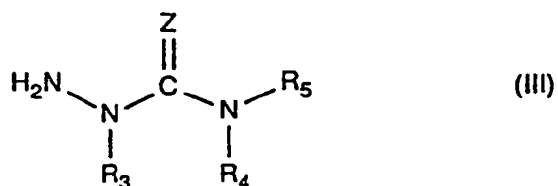
2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, worin A eine direkte Bindung oder $-(CH_2)_n-$, worin n für 1 oder 2 steht, bedeutet; X für einen Rest $-C(=Y)-NR_6R_7$ steht; Y für NR_8 , O oder S steht; Z für NR_9 , O oder S steht; R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen oder zwei Substituenten
 50 aus der Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Trifluormethyl, Cycloalkyl, Arylniederalkyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Arylniederalkoxy, Aryloxy, Niederalkanoyloxy, Halogen, Amino, N-Niederalkylamino, N,N-Diniederalkylamino, Niederalkanoylamino, Nitro, Niederalkanoyl, Arylcarbonyl, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-Niederalkylcarbamoyl, N,N-Diniederalkylcarbamoyl, N-Arylcarbamoyl, Cyano, Mercapto, Niederalkylthio, Niederalkylsulfonyl, Sulfamoyl, N-Niederalkylsulfamoyl und N,N-Diniederalkylsulfamoyl bedeuten, wobei Aryl für Phenyl steht, das unsubstituiert oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Hydroxy, Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist; die Reste R_3 , R_4 , R_6 , R_8 und R_9 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Niederalkyl bedeuten; und R_5 und R_7 unabhängig voneinander für
 55

Wasserstoff, Niederalkyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Niederalkylenamino oder Oxa-, Thia- oder Azaniederalkylenamino stehen; Tautomere davon, und Salze davon.

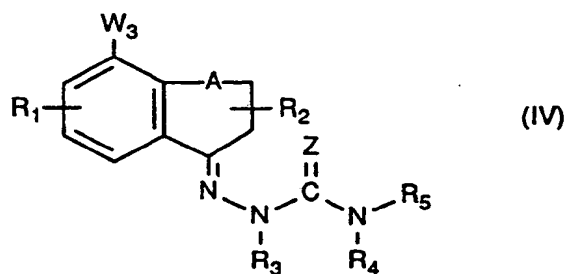
- 5 3. Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1, worin A eine direkte Bindung oder $-(CH_2)_n-$, worin n für 1 oder 2 steht, bedeutet; X für einen Rest $-C(=Y)-NR_6R_7$ steht; Y für NH, O oder S steht; Z für NH, O oder S steht; R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen oder zwei Substituenten aus der Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Trifluormethyl, Phenylniederalkyl, Hydroxy, Niederalkoxy und Halogen bedeuten; die Reste R_3 , R_4 und R_6 Wasserstoff bedeuten; und R_5 und R_7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Niederalkyl, Hydroxy oder Amino stehen; Tautomere davon, und Salze davon.
- 10 4. Verbindung der Formel I gemäss Anspruch 1, worin A eine direkte Bindung oder $-CH_2-$ bedeutet; X für einen Rest $-C(=Y)-NR_6R_7$ steht; Y für NH oder S steht; Z für NH steht; R_1 Wasserstoff oder einen oder zwei Substituenten aus der Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Hydroxy, Niederalkoxy und Halogen bedeutet; R_2 für Wasserstoff oder Niederalkyl steht; die Reste R_3 , R_4 und R_6 Wasserstoff bedeuten; und R_5 und R_7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Niederalkyl oder Hydroxy stehen; Tautomer davon, und pharmazeutisch anwendbare Salze davon.
- 15 5. Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1, worin A eine direkte Bindung bedeutet, X für einen Rest $-C(=NH)-NH_2$ steht; Z für NH steht; R_1 Wasserstoff oder einen oder zwei Substituenten aus der Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Hydroxy und Niederalkoxy bedeutet; die Reste R_2 , R_3 und R_4 Wasserstoff bedeuten; und R_5 für Wasserstoff oder Hydroxy steht; Tautomere davon, und pharmazeutisch anwendbare Salze davon.
- 20 6. 4-Amidino-1-indanon-2'-amidinohydrazon gemäss Anspruch 1, oder ein pharmazeutisch anwendbares Salz davon.
- 25 7. 4-Amidino-1-indanon-2'-(N-hydroxyamidino)-hydrazon gemäss Anspruch 1, oder ein pharmazeutisch anwendbares Salz davon.
- 30 8. 5-Amidino-1-tetralon-2'-amidinohydrazon gemäss Anspruch 1, oder ein pharmazeutisch anwendbares Salz davon.
- 35 9. Pharmazeutische Präparate enthaltend eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 8 und mindestens ein pharmazeutisch verwendbares Trägermaterial.
- 40 10. Eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Anwendung in einem Verfahren zur therapeutischen Behandlung des tierischen oder menschlichen Körpers.
- 45 11. Eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Verwendung bei der Behandlung von Krankheiten, die auf eine Hemmung des Enzyms S-Adenosylmethionindecaboxylase ansprechen.
- 50 12. Verwendung einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung pharmazeutischer Präparate.
- 55 13. Verwendung einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung pharmazeutischer Präparate für die Behandlung von Krankheiten, die auf eine Hemmung des Enzyms S-Adenosylmethionindecaboxylase ansprechen.
14. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man
 - (a) eine Verbindung der Formel II



10
 worin die Gruppe CW_1W_2 für Carbonyl, funktionell abgewandeltes Carbonyl oder geschütztes Carbonyl steht und A, X, R_1 und R_2 die unter Formel I angegebene Bedeutung haben, mit einem Amin der Formel III



25
 worin Z, R_3 , R_4 und R_5 wie unter Formel I definiert sind, kondensiert, oder (b) in einer Verbindung der Formel IV



40
 worin W_3 einen Rest, der in eine Gruppe X der Formel I überführt werden kann, bedeutet und A, Z, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_5 wie unter Formel I definiert sind, den Rest W_3 in die Gruppe X überführt; und, wenn erwünscht, eine erhaltene Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I umwandelt, und/oder, wenn erwünscht, ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz umwandelt, und/oder, wenn erwünscht, eine erhaltene freie Verbindung der Formel I mit salzbildenden Eigenschaften in ein Salz umwandelt.

45

50

55



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 91 10 7225

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. C1.5)
X,P	EP-A-0 377 304 (DU PONT) * Anspruch 1 *	1	C 07 C 281/12 C 07 C 281/18 C 07 C 337/08 A 61 K 31/175
A	EP-A-0 163 888 (BAYER) * Ansprüche 1,7 *	1,9	
A	US-A-4 076 726 (H.J. PANNEMAN et al.) * Anspruch 1; Spalte 1, Zeilen 51-60 *	1,9	
A	CHEMICAL ABSTRACTS Band 105, Nr. 1, 7. Juli 1986, Seite 587, Zusammenfassung Nr. 6283c, Columbus, Ohio, US; P. GAN et al.: "Synthesis of indanones and tetralones as new potential schistosomicidal" & Yaoxue Xuebao 1985, Band 20, Nr. 5, Seiten 345-352	1	
A	CHEMICAL ABSTRACTS Band 84, Nr. 11, 15. März 1976, Seite 419, Zusammenfassung Nr. 73957m, Columbus, Ohio, US; V.S. MISRA et al.: "Synthesis and antibacterial activity of thiosemicarbazones and hydrazones derived from indan- 1-one" & J. Indian Chem. Soc. 1975, Band 52, Nr. 10, Seiten 981,982	1	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. C1.5)
			C 07 C 281/12 C 07 C 281/18 C 07 C 337/08 A 61 K 31/175
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort		Abschlußdatum der Recherche	Prüfer
Berlin		08 August 91	KAPTEYN H G
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images
problems checked, please do not report the
problems to the IFW Image Problem Mailbox**